

Laurent SEUGNET – Habilitation à Diriger des Recherches

Résumé des travaux de recherche

Durant ma thèse dans le laboratoire de P. Simpson à Strasbourg, j'ai utilisé la large panoplie d'outils génétiques disponibles chez la *Drosophila* pour disséquer les aspects moléculaires et cellulaires de la voie de signalisation Notch au cours des premières étapes de la neurogenèse. Cette voie de signalisation par contact cellulaire joue un rôle majeur tout au long du développement et également chez l'adulte où mes données indiquent qu'elle contrôle une fonction neuro-gliale requise dans la régulation du sommeil et de l'apprentissage. J'ai continué la thématique neuro-développementale durant mon postdoctorat dans le laboratoire de Michael Bate à Cambridge, où j'ai couplé des analyses transcriptomiques aux outils génétiques pour identifier des gènes régulés par l'activité neuronale et importants pour la plasticité synaptique des circuits neuronaux immatures. Dans le groupe de Paul Shaw (St Louis, USA), j'ai ensuite appliqué cette approche transcriptomique/génétique à l'étude de l'éveil/sommeil. Dans ce laboratoire nous avons isolé par sélection artificielle des mouches présentant un sommeil spontané extrêmement réduit (mouches insomniac-like), et analysé leur transcriptome afin de mettre en évidence des voies moléculaires associées à la régulation et/ou aux fonctions du sommeil. Ce travail nous a permis d'identifier la signalisation Notch, comme une des voies moléculaires gliales pouvant moduler la vulnérabilité à la privation de sommeil, notamment les déficits d'apprentissage suite à une privation de sommeil. Pour disséquer les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans les perturbations cognitives associées au manque de sommeil, j'ai validé en parallèle un test d'apprentissage sensible à la privation de sommeil chez la *Drosophila*. Nos résultats ont suggéré que les déficits d'apprentissage observés avec ce test suite à une privation de sommeil résultent d'un déficit de transmission dopaminergique spécifique aux corps pédonculés, structures neuronales nécessaires à l'apprentissage et à la mémoire. Ce test d'apprentissage a également permis de révéler les effets à long terme de la privation de sommeil chez les animaux dont le cerveau est encore immature ou soumis à un processus neuro-dégénératif. Durant mon travail dans ce laboratoire, nous avons également mis en évidence des gènes modulés par le manque de sommeil dont l'amylase, associé au manque de sommeil et facilement mesurable dans la salive humaine. De retour en France dans l'équipe de Thomas Prémat à l'ESPCI, je me suis intéressé à l'impact de la privation de sommeil sur la consolidation des mémoires à long terme chez la *Drosophila*. Nos données ont montré que le sommeil était augmenté suite à un conditionnement visant à générer une mémoire olfactive

durable, et qu'une perturbation du sommeil suite au conditionnement dégradait les performances de mémoire. De façon intéressante, ces effets sont modulés par l'horloge circadienne.

Ma recherche actuelle se focalise sur les signalisations gliales, dont le rôle dans la régulation de l'éveil/sommeil a jusqu'à présent été très peu exploré, au travers de trois principaux projets :

Etude du rôle de la signalisation Notch : Notch est un récepteur préférentiellement exprimé à la surface des cellules gliales alors que son ligand delta est principalement exprimé dans les neurones. Notre objectif est de comprendre comment Notch est activé et quels sont les impacts physiologiques de cette voie de signalisation conduisant à moduler les réponses à la privation de sommeil. Pour cela, nous avons réalisé une étude transcriptomique et évaluons d'autre part des cibles putatives de Notch dans ce contexte.

Etude du rôle des jonctions communicantes gliales : En permettant le passage direct de petites molécules d'une cellule à l'autre, les jonctions communicantes permettent aux cellules gliales de fonctionner en réseau. Cette propriété est importante pour la recapture et l'homéostasie des ions et des neurotransmetteurs, dans la signalisation calcique et dans l'acheminement des métabolites énergétiques nécessaire à l'activité neuronale. Nos données indiquent que cette propriété des cellules gliales est également importante pour la régulation de l'éveil/sommeil. Cette étude fait partie d'un projet collaboratif avec les laboratoires de C. Giaume (Collège de France, Paris) , K. Benchenane (ESPCI, Paris) et P. Magistretti/JM Petit (EPFL, Lausanne), travaillant sur des modèles souris déficientes pour les jonctions communicantes astrocytaires.

Etude du rôle du gène pallidin dans les cellules gliales sub-périneuriales : Suite à une analyse transcriptomique, nous avons observé une surexpression massive du gène pallidin, chez des souris déficientes pour les orexines (ou hypocretines) et l'histamine, deux neurotransmetteurs jouant des rôles synergiques et complémentaires dans le contrôle de l'éveil. L'évaluation du rôle de ce gène chez la drosophile indique que la fonction de ce gène est requise dans la glie sub-périneurale pour la régulation de l'éveil/sommeil. La glie sub-périneurale joue chez la drosophile un rôle équivalent à la barrière hémato-encéphalique. pallidin pourrait jouer un rôle au niveau de la régulation des systèmes de transports à la barrière hémato-encéphalique.